

氏 名	Nalú Navarro Alvarez
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3732 号
学位授与の日付	平成20年9月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Reestablishment of Microenvironment Is Necessary to Maintain In Vitro and In Vivo Human Islet Function (ヒト膵島の試験管及び移植部位での機能維持には微細 細胞外環境の再構築が必要である)
論文審査委員	教授 許 南浩 教授 松川 昭博 准教授 岡田 裕之

学位論文内容の要旨

Islet transplantation is associated with an elevated rate of early graft failure. The isolation process leads to structural and functional abnormalities. The reestablishment of the cell-matrix relationship is important to modulate the survival and function of islets. Thus, we evaluated the effect of human fibronectin (hFN) and self-assembling peptide nanofiber (SAPNF) in the ability to support islet function in vitro and after transplantation into streptozotocin (STZ)-induced diabetic severe combined immunodeficiency (SCID) mice. Human isolated islets were cultured with hFN or SAPNF for 7 days. Their ability to maintain insulin production/ glucose responsiveness over time was evaluated. Islets embedded in hFN, SAPNF, or alone were transplanted into STZ-induced diabetic SCID mice. Islet grafts were removed after 14 days to evaluate insulin content, insulin expression, and apoptosis. SAPNF-entrapped islets maintained satisfactory morphology/viability and capability of glucose-dependent insulin secretion for over 7 days, whereas islets cultured in hFN underwent widespread deterioration. In vivo grafts containing human islets in SAPNF showed remarkably higher insulin content and expression when compared with human islets in hFN or alone. RT-PCR revealed lower caspase-3 expression in SAPNF islets grafts. These studies indicate that the reestablishment of the cell-matrix interactions by a synthetic matrix in the immediate postisolation period is a useful tool to maintain islet functions in vitro and in vivo.

論文審査結果の要旨

膵島移植は I 型糖尿病の治療として有用なものであるが、単離後の急速な機能低下が問題である。Nalú Navarro-Alvarez 君は単離による細胞外マトリックスの消失が機能低下の大きな要因であると考え、ファイブロネクチン (FN) と Self Assembling Peptide Nanofiber (SAPNF) の膵島機能維持に及ぼす効果を検討した。膵島単離後の培養では、SAPNF を添加した群は FN 添加群に比べて、生存率が高く、インスリンの産生・分泌も高く維持された。さらに、生体内での効果を見るために、膵島単離後、それぞれの細胞外マトリックスを加えて糖尿病マウスの腎皮膜下に移植したところ、やはり SAPNF 添加群では生存組織量、インスリン含量が高く、微細形態もより正常に保たれていた。以上の結果から、Navarro-Alvarez 君は、SAPNF が膵島単離後の機能維持に有用であると結論した。予備審査委員会は、本研究が既に臨床応用されている技術を更に改善する上で有用な知見を得たものであり、大きな意義があると判断した。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。